

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 40 40 872 A 1**

21 Aktenzeichen: P 40 40 872.8
22 Anmeldetag: 20. 12. 90
43 Offenlegungstag: 2. 7. 92

51 Int. Cl.⁵:
A 61 C 8/00
A 61 L 27/00
C 12 N 11/02
C 12 N 11/14
// C 12N 5/08,5/06,
C 12M 3/00

DE 40 40 872 A 1

71 Anmelder:
Schendel, Klaus Ursus, Dr., 6900 Heidelberg, DE

74 Vertreter:
Meyer-Roedern, Graf von, G., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 6900 Heidelberg

72 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Im Dentalbereich implantierbarer Gewebeträger

57 Zur Regeneration des Desmodont sind auf einen Gewebeträger künstlich vermehrte bindegewebsartige Zellen aufgebracht, die Desmodontcharakter haben oder diesen zu gewinnen geeignet sind. Als Gewebeträger kommt ein enossales Implantat, ein flächiger, insbesondere membranartiger Träger, Knochen oder Knochenersatzmaterial oder eine Kombination davon in Betracht. Der Träger kann natürlichen oder künstlichen Ursprungs sein. Die aufgegebenen Zellen stammen aus patienteneigenem Gewebe, Spendergewebe oder einer eigens gezüchteten Zelllinie. Es kann sich um Desmodontzellen oder Zellen handeln, die sich nach Implantation des Gewebeträgers zu Gewebe mit Desmodontcharakter differenzieren.

DE 40 40 872 A 1

Die Erfindung betrifft einen im Dentalbereich implantierbaren Gewebeträger.

Nach dem Stand der Technik sind subperiostale und enossale Implantate als Verankerungselement für Zahnersatzteile bekannt. Der Erfolg eines Zahnersatzes hängt außer von der Form und dem Material des Implantats wesentlich von dessen biomechanischer Befestigung im Knochen ab.

Der natürliche Zahn ist in seinem Knochenfach (Alveole) über die Wurzelhaut, das Desmodont, verankert. Das Desmodont ist eine Bindegewebschicht aus Fibrozyten und Kollagenfasern mit darin liegenden Gefäßen, Nerven und Lymphkapillaren. Die Kollagenfasern bilden ein Netzwerk, in dem der Zahn mit einer gewissen Eigenbeweglichkeit aufgehängt ist und das Zug-, Scher- und Druckkräfte abfängt, die auf den Zahn einwirken. Die interstitielle Flüssigkeit des Desmodont hat eine schwingungsdämpfende Funktion. Die in dem Desmodontspalt befindlichen Nervenzellen sind für die feine Tastsensibilität der Zähne verantwortlich, die für die Steuerung der Kaufunktion und als Schutz der Zähne vor Überlastung von Bedeutung ist. Die Lymphgefäße haben Abwehrfunktionen und schützen vor Infektionen.

Bei der herkömmlichen direkten mechanischen Verankerung von Implantaten im Kieferknochen fehlt eine dem Desmodont vergleichbare Zwischenschicht. Der Knochen ist dadurch einer unmittelbaren Druckbelastung ausgesetzt, und es treten insbesondere an kleinen Oberflächen Druckspitzen auf, und zwar sowohl beim Einsetzen des Implantats während der Operation, als auch während der Tragzeit einer auf dem Implantat aufsitzenden Prothese. Die Folgen davon sind Knochennekrosen, eine Vergrößerung des Zahnfachs, eine mögliche Einwanderung von Zahnfleischepithel, eine Lockerung des Implantates sowie Entzündungen.

Bekannte Vorschläge zur besseren Befestigung eines Implantats im Kieferknochen gehen dahin, durch optimierte Formgebung des Implantats Druckspitzen möglichst zu vermeiden. Die Erfolgsquoten sind aber dennoch schwankend.

Die DE-OS 38 39 724 sieht vor, ein Zahnersatzteil unter Einschaltung eines plastischen Pufferelements auf ein Implantat aufzusetzen. Es bleibt hier aber bei dem problematischen direkten Kontakt zwischen Implantat und Knochen.

Auf der Suche nach Ersatzstrukturen für das Desmodont wurden Implantate vorgeschlagen, in die Fasern derart eingelassen sind, daß sie über die Oberfläche des Implantats vorstehen (DE-OS 34 44 780). Die Faserschicht soll eine Anlagerungszone für körpereigene Bindegewebszellen bilden, die sich dort festsetzen und natürliche Kollagenfasern aufbauen können, die die Verankerung des Implantats im Knochen bewirken sollen. Das Implantat gemäß der EP-OS 00 24 008 ist an seiner Außenseite mit einer Faserschicht aus biokompatiblen Material beklebt, um zu erreichen, daß nach erfolgter Implantation Knochengewebe in die Faserschicht einwächst und eine stabile und zugleich flexible Bindung zwischen dem Implantat und der Knochenhaut ausbildet. Derartige Implantate haben den Nachteil, daß die Fasern künstlich und damit nicht regenerationsfähig sind und sich nicht direkt mit dem Knochenmaterial verbinden, und daß sich das Einwachsen von Bindegewebe bzw. Knochengewebe in den Bereich der Faserschicht nicht gezielt steuern läßt.

Die Taschenbildung im Zahnfleisch ist bekanntlich ei-

ne häufige Parodontopathie. Im Übergangsbereich von Zahnfleisch und Zahnkrone bilden sich Anlagerungen, die sich zu Zahnstein verhärten und zu Entzündungen und Rückbildungen des Zahnfleisches führen, während der Zahnstein an der Zahnkrone herab nach unten wächst und das Desmodont und den Knochen verdrängt. Nach Entfernen des Zahnsteins entstehen Hohlräume, um die das Knochengewebe, das Desmodont und das Zahnfleischepithel konkurrieren. Ein Einwachsen von Epithel, das die höchste Wachstumsgeschwindigkeit hat, in den Hohlraum fördert die erneute Taschenbildung. Ähnliche Probleme entstehen, wenn Zahnfleischepithel in den Spalt zwischen einem Implantat bzw. einem darauf aufbauenden Zahnersatzteil und der Alveolarwand einwächst.

Aus der EP-OS 01 71 173 ist ein Artikel aus flächigem, flexiblem Material bekannt, der in den nach dem Entfernen von Zahnstein verbleibenden, gereinigten Raum eingebracht wird, um dort dank seiner porösen Struktur ein Tiefenwachstum von Epithel und damit eine erneute Taschenbildung verhindert. Aus der EP-OS 01 31 831 sind ähnliche Strukturen für subperiostale und enossale Implantate bekannt.

Aufgabe der Erfindung ist es, einen im Dentalbereich implantierbaren Gewebeträger zu schaffen, der die Regeneration von Desmodont optimal fördert.

Gelöst wird diese Aufgabe durch einen Gewebeträger, auf den künstlich vermehrte bindegewebsartige Zellen vorzugsweise im wesentlichen flächendeckend aufgebracht sind, die Desmodontcharakter haben oder diesen zu gewinnen geeignet sind.

Bei dem erfindungsgemäßen Gewebeträger kann es sich um ein Zahnersatzteil oder ein Verankerungselement dafür, insbesondere ein enossales Implantat handeln. Dieses verwächst dank der anhaftenden Zellen auf natürliche Weise mit dem umgebenden Kieferknochen, indem die Zellen Bindegewebe ausbilden und entsprechend der Zug- und Druckbelastung ausgerichtete Kollagenfasern bilden, die dem Implantat als Aufhängung dienen und den Knochen vor direkter Druckeinwirkung schützen. Das Implantat ist in einer Weise in der Alveole des Kieferknochens verankert, die der natürlichen dental-parodontalen Funktionseinheit weitmöglichst nahekommt. Die dem Bindegewebe eigene Abwehrfunktion verhindert das Eindringen von Keimen und die Ausbildung von Infektionen. Auch besteht die Möglichkeit, daß sich Bindegewebszellen zu Zementoblasten differenzieren, die Zahnzement bilden und an dem Implantat ablagern, wodurch dieses eine zusätzliche Verankerung im Kiefer erfährt.

Bei Ausbildung als wenigstens abschnittsweise im wesentlichen starrer Körper ist die äußere Oberfläche des erfindungsgemäßen Gewebeträgers vorzugsweise glatt. Es ist dadurch ein Einbringen des Implantats in den Knochen ohne Abstreifen der aufgetragenen Zellen möglich. Die Oberfläche des Gewebeträgers kann aber sehr wohl in einer Weise strukturiert sein, die das Anhaften von Zellen fördert. Exemplarisch sei ein enossales Implantat ohne Gewinde, aber mit einer Mikrorauigkeit seiner Oberfläche genannt.

Der erfindungsgemäße Gewebeträger kann auch wenigstens abschnittsweise aus vorzugsweise bindegewebe- wachstumsfördernd strukturiertem flächigem Material insbesondere starren oder flexiblem Folienmaterial bestehen, das insbesondere porös und/oder membran- artig ausgebildet sein kann. Gewebeträger dieser Art dienen zur gezielten Desmodontregeneration in Zahn- fleischtaschen und Spalten, die zwischen einem Implan-

tat und der Alveolenwand des Kieferknochens verbleiben. Dabei können flächige Partien des Gewebeträgers eine Abdeckfunktion zum Abhalten ungewünschter Gewebe haben und insbesondere das Einwachsen von Zahnfleischepithel in den jeweiligen Hohlraum verhindern.

Der erfindungsgemäße Gewebeträger kann gleichermaßen aus resorbierbarem und nicht bzw. im wesentlichen nicht resorbierbarem Material bestehen. Es versteht sich, daß die erwähnten enossalen Implantate für die Verankerung von Zahnersatzteilen nicht resorbierbar sind. Als Gewebeträger kommt aber auch eine resorbierbare Membran in Betracht, die zur Regeneration des Desmodont in einen dentalen Hohlraum eingebracht wird, eventuell zusammen mit Knochenersatzmaterial wie z. B. Hydroxylapatit, Knochen, Knorpel oder mit Hilfe osteogener Proteine gewonnener Strukturen.

Der erfindungsgemäße Gewebeträger kann aus Knochen-, Knochenersatz- oder Knorpelmaterial bestehen, insbesondere körpereigenem Material des Patienten, oder aus menschlichem oder tierischem Fremdmaterial. Unter Knochenmaterial sind auch durch Anwendung osteogener Proteine gewonnene Strukturen zu verstehen. Die Körperverträglichkeit des Gewebeträgers ist umso besser, je mehr sein Material den individuellen biologischen Verhältnissen entspricht.

Es ist Stand der medizinischen Technik, körpereigene Zähne und Spenderzähne zu transplantieren, wobei auch an den Zähnen haftendes Desmodontalgewebe übertragen wird. Dabei ist aber keine vollständige Bedeckung der Zähne mit dem Gewebe gewährleistet, so daß es zumindest zonenweise zu einem direkten Knochenkontakt des implantierten Zahns und den erwähnten Nachteilen kommen kann. Dem Anmelder sind auch Versuche bekannt, das Desmodont natürlicher Zähne zu regenerieren, wozu die Zähne in eine Zellkultur gebracht wurden. Eine erfolgreiche Gewebevermehrung und vollständige Bedeckung des Zahns mit Zellen ist in derartigen Primärkulturen nicht immer mit ausreichender Wahrscheinlichkeit gewährleistet. Auch hat sich gezeigt, daß es häufig zu Resorptionen der implantierten Zähne kommt. Die Erfindung geht daher von natürlichen Zähnen als Gewebeträger ab.

Die erfindungsgemäßen Gewebeträger können eine Standardform haben oder den patientenspezifischen Bedürfnissen entsprechend individuell geformt sein.

Die auf den Gewebeträger aufgetragenen Zellen können von menschlichem oder tierischem Gewebe, insbesondere von patienteneigenem oder Spendergewebe, vorzugsweise Bindegewebe, weiter vorzugsweise Desmodontalgewebe stammen und körperextern in Zellkultur vermehrt sein. Je ähnlicher die Zellen dem patienteneigenen Desmodontalgewebe sind, desto wahrscheinlicher ist es, daß sie anwachsen, sich vermehren und zu Gewebe mit Desmodontcharakter differenzieren. Es besteht die Möglichkeit, körpereigenes Desmodontalgewebe oder Desmodontalgewebe eines Spenders in Zellkultur zu züchten. Dasselbe gilt für undifferenziertes Stammgewebe, das erst nach Implantation des Gewebeträgers aufgrund der biologischen und mechanischen Umgebungsverhältnisse Desmodontcharakter gewinnt. Auch kommt ein für die Zwecke der Erfindung gezüchteter Gewebetyp in Betracht.

In einer bevorzugten Ausführung stammen die Zellen aus serienmäßig herstellbaren Zellkulturen. Diese Zellen werden in großtechnischem Maßstab gezüchtet, so daß sie kostengünstig und schnell auch in größerer

Menge zur Verfügung stehen.

Ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Gewebeträgers besteht darin, seine Beschichtung mit Zellen in einem Zellkulturgefäß unter Zellkulturbedingungen vorzunehmen. Man nutzt dabei die natürliche Anhafttendenz der Zellen aus, die sich selbständig an dem Gewebeträger festsetzen und zelleigene Haftstrukturen ausbilden. Das Anhaften der Zellen kann durch eine Vorbehandlung des Gewebeträgers gefördert werden, insbesondere eine Beschichtung mit zellhaftungsfördernden Stoffen wie z. B. Kollagen, Fibronectin, Laminin und Fibrin. Durch die Vorbehandlung wird eine Kontaktfläche auf dem Gewebeträger geschaffen, die der natürlichen Umgebung der Zellen ähnelt.

Die Gewebeträger mit aufgetragenen Zellen gemäß der Erfindung sind verkehrsfähige Gegenstände. Sie kommen ähnlich wie herkömmliche zahnärztliche Implantate steril verpackt in den Verkehr. Eine den Bedürfnissen der Praxis entsprechende zeitlich begrenzte Lagerung ist ohne weiteres möglich.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

In das leere Zahnfach eines zuvor gezogenen Zahns soll ein Verankerungsteil aus Titan mit Hydroxylapatitbeschichtung für eine Krone oder Brücke implantiert werden. Das Implantat hat eine Standardform und -größe. Aus der Alveole des frisch gezogenen oder eines benachbarten Zahns werden Proben patienteneigenen Desmodontalgewebes entnommen, in Zellkulturschalen mit Zellkulturmedium übertragen und unter geeigneten Bedingungen einige Tage kultiviert. Wenn sich zeigt, daß die Zellkulturen keimfrei sind und die Zellen wachsen und sich vermehren, wird das zuvor sterilisierte und mit Fibronectin beschichtete Implantat in eine Kulturschale zu den Zellen gegeben. Sobald das Implantat mit genügend Zellen besiedelt ist, kann es in das Zahnfach eingesetzt werden. Dazu wird der Kiefer angebohrt, das Implantat in der Höhlung versenkt und die Schleimhaut wieder zugenäht. Die mitimplantierten Zellen können sich jetzt an die neue Umgebung anpassen, sich vermehren, Gewebe ausbilden und Verbindungen zur Kieferknochenwand herstellen. Nach etwa drei bis sechs Monaten ist der Heilungsprozeß abgeschlossen. Nun wird die Schleimhaut wieder soweit aufgeschnitten, daß das Implantat für die Montage eines Aufsetzteils zugänglich ist. Auf das Aufsetzteil wird schließlich die Krone oder Brücke aufmontiert.

Beispiel 2

Wie Beispiel 1 mit einem Gewebeträger, der aus Knochenmaterial oder Knochenersatzmaterial besteht und eine Form hat, die den durch pathologische oder Altersprozesse bedingten Knochenschwund kompensiert.

Beispiel 3

Wie Beispiel 1 oder 2 mit der Maßgabe, daß die aufzubringenden Zellen aus anderem patienteneigenem Gewebe, insbesondere anderem Bindegewebe, entnommen werden. Die Zellen differenzieren nach der Implantation in Folge der ortsspezifischen Beanspruchung zu Gewebe mit Desmodontcharakter.

Beispiel 4

Wie eines der Beispiele 1 bis 3 mit der Maßgabe, daß die aufzubringenden Zellen von im Handel erhältlichen Zelllinien abstammen.

5

Beispiel 5

Wie eines der Beispiele 1 bis 4 mit der Maßgabe, daß die aufzubringenden Zellen in Rollerkulturen vermehrt werden.

10

Beispiel 6

Wie eines der Beispiele 1 bis 5 mit der Maßgabe, daß der Gewebeanteil in dem flüssigen Zellkulturmedium durch Zentrifugieren aufkonzentriert. Vom Gewebeträger wird ein Abdruck in einen plastisch verformbaren aushärtenden Material gemacht und das erhaltene Negativ mit dem Zellkonzentrat befüllt. Der Gewebeträger wird in den Hohlraum des Negativs eingebracht. Zwischen dem Boden des Negativs und dem Gewebeträger besteht ein Kapillarspalt, von dem aus sich die Zellen am Gewebeträger festsetzen. Wenn die eine Gewebeträgerhälfte bewachsen ist, wird das Verfahren mit der anderen Hälfte wiederholt und somit eine allseitige Beschichtung mit künstlich vermehrten Zellen erhalten.

15

20

25

Beispiel 7

Wie eines der Beispiele 1 bis 6 mit der Maßgabe, daß das Implantat bereits zu Beginn der Zellkultur mit den frisch gewonnenen Zellen in die Zellkulturschale gebracht wird.

30

Beispiel 8

Bei einem Zahn haben sich am Übergang von Zahnkrone zu Zahnfleisch verhärtete Anlagerungen gebildet und zu einer Entzündung des Zahnfleisches geführt. Die Verhärtungen haben sich in das Gewebe hinein ausgebreitet und zu einer Rückbildung des Zahnfleisches geführt, wodurch eine Zahnfleischtasche entstanden ist. Die Taschenbildung geht mit dem Verlust von desmodontalem Verankerungsgewebe und Knochen und der Gefahr von Infektionen einher, und es droht ein Verlust des Zahns. Bei der Behandlung werden die Verhärtungen entfernt und die Tasche gereinigt. Ein Gewebeträger aus resorbierbarem oder nicht resorbierbarem membranähnlichem Material wird wie in Beispiel 1 bis 6 mit künstlich vermehrten Zellen beschichtet und in die Tasche implantiert. Zusätzlich kann ein Knochendefekt mit Knochenersatzmaterial, Knochenmaterial, durch osteogene Proteine erzeugtem Material, Knorpelmaterial o. ä. aufgefüllt werden. Nach Anwachsen der Zellen am Zahn, wird der resorbierbare Gewebeträger aufgelöst bzw. der nicht resorbierbare Gewebeträger entnommen.

35

40

45

50

55

Patentansprüche

60

1. Im Dentalbereich implantierbarer Gewebeträger, auf den künstlich vermehrte bindegewebsartige Zellen vorzugsweise im wesentlichen flächendeckend aufgebracht sind, die Desmodontcharakter haben oder diesen zu gewinnen geeignet sind.
2. Gewebeträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Zahnersatzteil oder ein

65

Verankerungselement dafür, insbesondere ein enossales Implantat ist.

3. Gewebeträger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er ein wenigstens abschnittsweise starrer Körper mit einer vorzugsweise glatten oder auch strukturierten äußeren Oberfläche ist.

4. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er wenigstens abschnittsweise aus vorzugsweise bindegewebswachstumsfördernd strukturiertem flächigem Material, insbesondere starrem oder flexiblem Folienmaterial besteht, das insbesondere porös und/oder membranartig ausgebildet sein kann.

5. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß er eine flächige Partie mit Abdeckfunktion zum Abhalten ungewünschter Gewebe aufweist.

6. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß er resorbierbar oder nicht bzw. im wesentlichen nicht resorbierbar ist.

7. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß er aus Knochen-, Knochenersatz- oder Knorpelmaterial besteht, insbesondere körpereigenem Material des Patienten, oder aus menschlichem oder tierischem Fremdmaterial.

8. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgetragenen Zellen von menschlichem oder tierischem Gewebe, insbesondere von patienteneigenem oder Spendergewebe, vorzugsweise Bindegewebe, weiter vorzugsweise Desmodontalgewebe, stammen und körperextern in Zellkultur vermehrt sind.

9. Gewebeträger nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellen aus serienmäßig herstellbaren Zellkulturen stammen.

10. Verfahren zur Herstellung eines implantierbaren Gewebeträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung des Gewebeträgers mit Zellen in einem Zellkulturgefäß unter Zellkulturbedingungen erfolgt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Gewebeträger eine Vorbehandlung erfährt, insbesondere eine Beschichtung mit zellanhaftungsfördernden Stoffen wie z. B. Kollagen, Fibronektin, Laminin und Fibrin.

Implantable tissue support carrying artificially cultivated cells - and resembling desmodont, for dental work

Patent number: DE4040872
Publication date: 1992-07-02
Inventor: SCHENDEL KLAUS URSUS DR (DE)
Applicant: SCHENDEL KLAUS URSUS DR (DE)
Classification:
- **International:** A61C8/00; A61L27/00; C12N11/02; C12N11/14
- **European:** A61C8/00E; A61K6/00; A61L27/38
Application number: DE19904040872 19901220
Priority number(s): DE19904040872 19901220

Report a data error here

Abstract of DE4040872

An implantable tissue support carries artificially cultivated cells resembling tissue, esp. as a flat coating, and has the characteristics of desmodont (tooth root membrane) or can be used to produce these. Pref. the support is a tooth replacement or an anchoring unit for this, esp. an enossal implant. At least in section, the body is rigid with a pref. smooth, or structured, outer surface, pref. of structured flat material promoting growth of connective tissue, partic. a rigid or flexible material, pref. porous or a membrane. It may have a flat covering portion, to prevent unwanted tissue, and may be resorbable or not. the support consists of bone, bone replacment or cartilage material, esp. material from the patient's body or foreign human or animal material. The cells originate from human or animal tissue, esp. the patient's own material or donor material, pref. connective tissue, more esp. desmondontal tissue and have been cultured outside the body, pref. in serial culture. The carrier is coated with cells in a cell culture vessel, under conditions of cell culture, opt. after pre-treating the carrier, esp. with substances promoting cell adhesion, e.g. collagen fibronektin, laminin or fibrin. USE/ADVANTAGE - The implant is used in dentistry. Regeneration of desmondont is promoted

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide